

14.2.2 同意

試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人および/または代諾者が試験参加に同意した場合、付表7の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

14.3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。個人情報漏洩の危険は常に存在するが、本研究班のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

14.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

14.5.1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。IRB承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者はIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.5.2 IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRBの年次更新承認書の提出は求めない。

14.6 プロトコールの内容変更について

14.6.1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記の通り。

(1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。本研究代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前にデータセンター長の承認が必要。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

(2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。データセンター長、本研究代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに本研究代表者の承認日を記載する。

(3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。委員会申請不要。データセンター長、本研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。カバーページへの記載は不要。

14.6.2 プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（または IRB）で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（または IRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者は IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.7 健康被害補償

本試験の対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑み、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであり、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合においても、本研究組織自体はこれを補償しない。本試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償される場合があるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本研究にこれらの薬剤による健康被害に対する補償金は支払われない。そのため、本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

15. モニタリングと監査

15.1 定期モニタリングおよび監査

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。これは、記録用紙 (CRF) の記載事項に基づいてデータセンターが行う中央モニタリングである。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会に提出され検討される。

15.1.1 モニタリングの項目

- ① 集積達成状況：登録数－累積／期間別、全施設／施設別
- ② 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者：施設別
- ③ プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由：施設別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害反応／有害事象：群別
- ⑦ プロトコール逸脱
- ⑧ 全生存期間：全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.2 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

(1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ② 担当医/施設に原因がある caused by investigator
- ③ 故意または系統的 intentional or systematic
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- ⑤ 臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

(2) 逸脱 deviation

(1) の違反にも、(3) の許容範囲にも該当しない逸脱

(3) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

15.2 施設訪問監査

研究事務局が必要と判断した場合には、15.1.1 に示されたモニタリングに加え、施設訪問監査を行う場合がある。これは、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする。監査担当者が本研究参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任医師、研究代表者、研究事務局にのみ報告され、これ以外に公表される場合は施設名は伏せられる。

15.3 記録の保存

研究代表者は本試験終了、もしくは中止後最低5年間は収集データ、及び被験者登録番号を保管するものとする。原資料、ならびに参加各施設で保管される書類（試験実施計画書、試験実施計画の変更通知、同意文書、試験審査委員会の通知文書、研究代表者からの重篤・重要有害事象報告書）については各施設が許可する最長期間保管するものとする。

16. 特記事項

16.1 病理診断の中央判定（中央病理診断）

本臨床試験登録例は全例、症例発生時の診断的手術（生検）後の摘出検体、および遅延局所療法としての外科手術後の摘出検体を用いて、二回の中央病理診断を行う。

時期：症例登録毎に治療前サンプルを用いた中央病理診断を行う。また、遅延局所療法としての外科手術後に、治療後サンプルを用いて組織学的奏効に関する中央効果判定を行う。

対象：全ての登録患者。

方法：登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本、もしくは、同一パラフィンブロックから作製された複製標本を集積し、必要な染色を加えた後、「17.7 中央病理診断委員」により病理学的適格性の再判定を行う。また、遅延局所療法としての外科手術後のサンプルに関しては、「17.7 中央病理診断委員」により組織学的奏効に関する中央効果判定を行う。

集積標本の管理：「17.6 中央病理診断事務局」が行う。

染色実施：HE 染色は施設で行ったものを用いる。免疫染色に関しては「17.6 病理中央診断事務局」が行う。ただし参加施設の事情により、未染色標本の院外持ち出しが制限される場合には、施設で作成した免疫染色標本を用いて診断を行う。

各施設への中央判定の通知：病理中央診断事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設および研究事務局へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

16.2 附随研究

付表 5 に定める腫瘍検体の取扱いに従って、分子生物学的診断事務局に集積された腫瘍検体のうち、付表 6 の附随研究プロトコールに定める附随研究の同意が得られたものに関しては、プロトコールに基づいた研究に利用される。また、付表 7 による説明文書によって検体保存と二次利用の同意が得られた検体については、付表 5 に定める検体保存と二次利用の規定に基づき、国立成育医療センター研究所内の組織バンクへ移送、保存される。附随研究を含む保存・二次利用に対する同意の得られなかった検体に関しては、研究事務局の指示に従って、分子生物学的診断事務局がこれを破棄する。

16.3 適応外医薬品の取り扱いについて

本プロトコールで使用する 7 種類の抗悪性腫瘍剤のうち、vincristine, cyclophosphamide, cisplatin, melphalan を除く 3 種類の抗悪性腫瘍剤が保険適応外であったが、平成 17 年に抗がん剤併用療法に関する検討委員会の活動により、etoposide, carboplatin の 2 剤については、有効性・安全性の面から本研究の対象疾患である神経芽腫への使用根拠が明らかであると判断され、適応拡大の承認が得られた。pirarubicin については、1985 年より厚生労働省がん研究助成金研究において神経芽腫への使用が開始され、現在も日常診療として標準的に使用されているものである。精度の高い臨床試験の施行によって有効性・安全性のデータを提供する事は薬事行政上も重要なことであると考えられる。さらに、本研究では ICH-E2A 規準を満たした有害事象報告を目指しており、患者の安全性は日常診療に比して高いレベルで保たれるよう配慮されている。よって、本研究において保険適応外の抗悪性腫瘍剤を使用することは、倫理的に妥当であると考え、これらの薬剤を用いた治療を登録患者に施行することとする。

17. 研究組織

本臨床試験は、本章に記載する研究組織によって実施される。

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

17.1 班研究グループ

以下の厚生労働科学研究費補助金を受けた班により運営される多施設共同臨床研究グループである。
平成17年度 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) 「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班 主任研究者 金子道夫 (略称 金子班)

17.2 グループ代表者

平成17年度 厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) 「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班 (金子班)

主任研究者 金子道夫 (かねこ みちお)

筑波大学臨床医学系小児外科

住所：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

電話：029-853-3091 または 3094

FAX：029-853-3149

E-mail：mkaneko@md.tsukuba.ac.jp

金子班事務局：福島 敬 (ふくしま たかし)

筑波大学臨床医学系小児科

住所：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

電話：029-853-3210

FAX：029-853-3214

E-mail：tksfksm@md.tsukuba.ac.jp

17.3 本臨床試験の研究代表者と研究事務局

本臨床試験は金子班の分担研究の一つとして行われるものである。本臨床試験の研究代表者および研究事務局を金子班の事務局とは別個に置く。

研究代表者：麦島秀雄 (むぎしま ひでお)

日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学

住所：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話：03-3972-8111 内線 2700

FAX：03-3958-9862

E-mail：mugishim@med.nihon-u.ac.jp

研究事務局：七野浩之（しちの ひろゆき）

日本大学医学部小児科

住所：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話：03-3972-8111 内線 8964（内線 PHS）

FAX：03-3957-6186

E-mail：hshichno@med.nihon-u.ac.jp

：shichino@palette.plala.or.jp

17.4 放射線療法研究事務局

正木 英一（まさき ひでかず）

国立成育医療センター 放射線診療部

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

電話：03-5494-7149（直通）

FAX：03-5494-8269（放射線診療部）

E-mail：masaki-h@ncchd.go.jp

17.5 外科療法研究事務局

金子道夫（かねこ みちお）

筑波大学臨床医学系小児外科

住所：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

電話：029-853-3091 または 3094

FAX：029-853-3149

E-mail：mkaneko@md.tsukuba.ac.jp

17.6 中央病理診断事務局

秦 順一（はた じゅんいち）

国立成育医療センター

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：03-5494-8265（直）03-3416-0181（代表）内線 5010

FAX：03-3416-0336

Email：jhata@nch.go.jp

秘書：服部和子

hattori-k@ncchd.go.jp

17.7 中央病理診断委員

秦 順一：国立成育医療センター

中川 温子：国立成育医療センター

浜崎 豊：静岡県立こども病院 臨床検査科

17.8 分子生物学的診断事務局

中川原 章（なかがわら あきら）

千葉県がんセンター研究所・ゲノムセンター

住所：〒260-0801 千葉県千葉市中央区仁戸名町666-2

電話：043-264-5431

FAX：043-265-4459

E-mail：akiranak@chiba-cc.jp

17.9 参加施設

施設名	研究責任医師	実務担当者	外科治療担当者	放射線治療担当者
日本大学医学部附属板橋病院	麦島秀雄	七野浩之	越永従道	田中良明
筑波大学附属病院	金子道夫	福島 敬	金子道夫	大原 潔
京都府立医科大学附属病院 国立病院機構舞鶴医療センター	杉本 徹	家原知子	常盤和明	小泉雅彦
埼玉県立小児医療センター	菊地 陽	菊地 陽	岩中 督	関根 広
東北大学医学部附属病院 宮城県立こども病院	土屋 滋	久間木悟 今泉益栄	林 富	根本健二
新潟県立がんセンター新潟病院 新潟大学医歯学総合病院	浅見恵子	小川 淳	窪田正幸	笹井啓資
兵庫県立こども病院	小阪嘉之	長谷川大一郎	連 利博	金川公夫

17.10 効果・安全性評価委員会

委員長 永利 義久：国立病院機構 九州がんセンター 小児科

委員 石田 裕二：静岡県立 静岡がんセンター 小児科

委員 細野 亜古：国立がんセンター中央病院 小児科

17.11 データセンター

小児がんデータセンター

国立がんセンター中央病院 7階全国臓器がん登録室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511（内線 2615）

FAX：03-3542-1007

代表（データセンター長）：牧本敦：E-mail：amakimot@ncc.go.jp

統計担当：NPO 日本臨床研究支援ユニット 大橋靖雄

データマネージャー：長谷川豊、塩川絵里佳

17.12 プロトコール作成

- 家原知子 : 京都府立医科大学小児科
今泉益栄 : 宮城県立こども病院血液腫瘍科
小川 淳 : 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
加藤元博 : 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科
金子道夫 : 筑波大学小児外科
北村正幸 : 国立成育医療センター放射線診療部
熊谷昌明 : 国立成育医療センター血液腫瘍科
久間木悟 : 東北大学小児腫瘍科
小阪嘉之 : 兵庫県立こども病院血液腫瘍科
七野浩之 : 日本大学小児科
諏訪部徳芳 : 東北大学小児科
秦 順一 : 国立成育医療センター
福島 敬 : 筑波大学小児科
牧本 敦 : 国立がんセンター小児科
正木英一 : 国立成育医療センター放射線診療部
望月慎史 : 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科

18. 研究結果の解析と公表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での研究グループで決定された事項に従う。発表時点で明確な研究グループの方針が定まっていない場合、以下の原則に従う。

① 公表論文

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

② 発表

プロトコールで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究グループ代表者およびデータセンター長の下承を経ることができる。

③ 著者

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者1名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論の上でも合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の下承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

④ 学会発表

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の下承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とデータセンター長の下承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

19. 文献

- 1) Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 2002: 895-937
- 2) Pipper W et al: A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. *Am J Med Sci* 1901; 121: 287
- 3) Hutchinson R et al : On suprarenal sarcoma in children with metastases in the skull. *Q J Med* 1907; 1 : 131
- 4) Wright JH et al : Neurocytoma or neuroblastoma: a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med* 1910; 12: 556
- 5) 土田嘉昭: 神経芽細胞腫. 新小児外科学 駿河敬次郎編 第2版 医歯薬出版, 東京, 1983, 253-257
- 6) Beckwith JB et al: In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1964;43 : 1089-1104
- 7) 澤田淳他: 神経芽腫および神経外胚葉性腫瘍 2) 神経芽腫スクリーニング. 小児がんの臨床, 赤塚 順一他編 初版 医薬ジャーナル社大阪 2000, 135-145
- 8) Holland, Frei: Cancer medicine, 2003 p 2363, BCDecker Inc London
- 9) (財) がんの子供を守る会、小児がん全国登録委員会: 平成 14 年度小児悪性新生物・全国登録委員会報告. *小児がん* 2003; 40 : 102-126
- 10) 国立成育医療センターホームページ: 平成 12 年度「小児慢性特定疾患治療研究事業での全国の登録人数」<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>
- 11) 平成 15 年度厚生労働省がん研究助成金金子班第一回班会議資料. 2003.
- 12) Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1874-1881
- 13) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477, with permission.
- 14) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999;86:349-363
- 15) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification(the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-372
- 16) Kaneko M, Nishihira H, Mugishima H, et al : Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31: 1-7
- 17) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. : Intensified chemotherapy increases the survival rate in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24: 613-621
- 18) Starling KA, Sutow WW, Donaldson MH, et al. Drug trials in neuroblastoma: cyclophosphamide alone; vincristine plus cyclophosphamide; 6-mercaptopurine plus 6-mercaptopurine riboside; and cytosine arabinoside alone. *Cancer Chemother Rep* 1974;58:683-688.
- 19) Thurman WG, Fernbach DJ, Sullivan MP, et al. Cyclophosphamide therapy in childhood

- neuroblastoma. *N Engl J Med* 1964;270:1336-1340.
- 20) Sweeney MJ, Tuttle AH, Etteldorf JN, et al. Cyclophosphamide in the treatment of common neoplastic diseases of childhood. *J Pediatr* 1962;61:702-708.
 - 21) Pinkel D. Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer* 1962;15:42-49.
 - 22) Kontras SB, Newton WA. Cyclophosphamide therapy of childhood neuroblastoma: preliminary report. *Cancer Chemother Rep* 1961;12:39-50.
 - 23) Evans AE, Baehner RL, Chard RL, et al. Comparison of daunorubicin with adriamycin in the treatment of late-stage childhood solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 1974;58:671-676.
 - 24) Pratt CB, Shanks EC. doxorubicin in treatment of malignant solid tumors in children. *Am J Dis Child* 1974;127:534-537.
 - 25) Ragab AH, Sutow WW, Komp DM, et al. Adriamycin in the treatment of childhood solid tumors. *Cancer* 1975;36:1567-1571.
 - 26) Tan C, Etcubanas E, Wollner N, et al. Adriamycin: an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. *Cancer* 1973;32:9-17.
 - 27) Wang JJ, Corters E, Sinks LF, et al. Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1971;28:837-843.
 - 28) Windmiller J, Berry DH, Haddy TB, et al. Vincristine sulfate in the treatment of neuroblastoma in children. *Am J Dis Child* 1966;3:75-78.
 - 29) Selawry OS, Holland JF, Wolfman IJ. Effect of vincristine on malignant solid tumors in children. *Cancer Chemother Rep* 1968;52:497-500.
 - 30) Sullivan MP, Nora AH, Kulapongs P, et al. Evaluation of vincristine sulfate and cyclophosphamide chemotherapy for metastatic neuroblastoma. *Pediatrics* 1969;44:685-694.
 - 31) Green AA, Hayes FA, Pratt CB, et al. Phase II evaluation of cisplatin in children with neuroblastoma and other malignant solid tumors. In: Prestyko AW, Crooke ST, Carter SK, eds. *Cisplatin: current status and new developments*. New York: Academic Press, 1980:477-484.
 - 32) Nitschke R, Starling K, Land V, et al. Cis-platinum in childhood malignancies [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1976;17:310.
 - 33) Kamalakar P, Freeman AI, Higby DJ, et al. Clinical response and toxicity with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in children. *Cancer Treat Rep* 1977;61:835-839.
 - 34) Bleyer WA, Krivit W, Chard RL, et al. Phase II study of VM-26 in acute leukemia, neuroblastoma, and other refractory childhood malignancies: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1979;61:1243-1248.
 - 35) Rivera G, Green A, Hayes A, et al. Etoposide VM-26 in the treatment of childhood neuroblastoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1243-1248.
 - 36) Kellie SJ, DeKraker J, Lilleyman JS, et al. Ifosfamide in previously untreated disseminated neuroblastoma. Results of Study 3A of the European Neuroblastoma Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:903.
 - 37) Castleberry RP, Cantor AB, Green AA, et al. Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide, and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1994;12:1616-1620.

- 38) James DH, Hustu O, Wrenn EL, et al. Combination chemotherapy of childhood neuroblastoma. *JAMA* 1965;194:123-126.
- 39) Jaffe N. Neuroblastoma: Review of the literature and an examination of factors contributing to its enigmatic character. *Cancer Treat Rev* 1976;3:61-82.
- 40) McWilliams NB, Hayes FA, Green AA, et al. Cyclophosphamide/DXRorubicin v. cisplatin/teniposide in the treatment of children older than 12 months of age with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *Med Ped Oncol* 1995;24:176-180.
- 41) Bowman LC, Hancock ML, Santana FA, et al. Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: The St Jude Children's Research Hospital Experience, 1962-1988. *J Clin Oncol* 1991;9:1599-1608.
- 42) Stram CO, et al : Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma : A report of two concurrent Children's Cancer Group Studies. *J Clin Oncol* 1996;14 : 2417-2426
- 43) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999 ; 341: 1165-1173
- 44) Sawaguchi S, Kaneko M, Uchino J, et al: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer* 1990;66:1879-1887
- 45) Ohnuma N, Takahashi H, Kaneko M, et al. : Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma : An analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995;24: 181-187
- 46) Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA, eds. *Neuroblastoma*. Amsterdam: Elsevier Science, 2000:437-452.
- 47) Berthold F, Hero B, Kremens B, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett* 2003;197:11-17.
- 48) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese Study Group protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:190-197.
- 49) 平成 15 年度厚生労働省がん研究助成金金子班第二回班会議資料. 2003.
- 50) Frappaz DJ, Coze MC, Berger C, et al. LMCE3 treatment strategy: Results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. *J Clin Oncol* 2000;18:468-476.
- 51) Graham-Pole J, Capser J, Elfenbein G et al. High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:152-158
- 52) Valteau-Couanet D et al : Consolidation with a busulfan-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:937-942

- 53) Villablanca J, Matthay KK, Swift PS, et al : Phase I trial of carboplatin, etoposide, melphalan and local irradiation (cEM-L1) with purged autologous bone marrow transplantation for children with high-risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:170.
- 54) Seeger RC : Stem Cell Transplantation in the Treatment of High-Risk Tumors of Childhood 第 19 回日本小児がん学会総会の招待講演; 2003 東京
- 55) Berthold F et al : Stem cell transplantation vs. maintenance chemotherapy in neuroblastoma: a randomized trial of the GPOH group. *Med Pediatr Oncol* 2003; : 286
- 56) Haase GM, O' Leary MC, Ramsay NKC, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1991;26:1119-1124.
- 57) La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, et al. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J pediatr Surg*. 1994;29:1162-1166.
- 58) Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg*. 1992;27:616-622.
- 59) Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: dose it really make sense? *J Pediatr Surg* 2003; 38:1736-1738.
- 60) Sitarz A, Kinklestein J, Grosfeld J et al. An evaluation of role of surgery in disseminated neuroblastoma: A report from the childrens cancer study group. *J Pediatr Surg* 1983;18:147-151.
- 61) Losty P, Quinn F, Breatneach F, et al. Neuroblastoma—a surgical perspective. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19:33-36.
- 62) Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1994;29:128-133.
- 63) Kaneko M, Ohkawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 1997;32:1616-1619.
- 64) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a children' s cancer group study. I *J Radiation Oncology Biology Phisics*. 2003;56:28-39.
- 65) Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1574-1578.
- 66) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al: Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9: 789-795, 1991.
- 67) Evans AE, August CS, Kamami N, et al: Bone marrow transplantation for high risk neuroblastoma at the Children's Hospital of Philadelphia: an update. *Med Pediatr Oncol*. 23:323-327, 1994.
- 68) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al: Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol*. 19(11):2821-8. 2001.
- 69) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al: Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 100(6):1268-75. 2004.

- 70) 正木英一：特集 神経芽腫治療の進歩と問題点—症例から学んだ教訓を中心として— 進行神経芽腫における術中照射療法. 小児外科 27(5):557-563. 1995.
- 71) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al: Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 47(4):985-992, 2000.
- 72) Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, et al: Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Childrens Cancer Group pilot study. J Clin Oncol. 11(11):2226-33. 1993.
- 73) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金金子班第一回班会議資料. 2004.
- 74) 七野浩之、袁島秀雄、陳基明、他：初期化学療法に自家末梢血幹細胞救済療法を導入し外科療法を幹細胞移植後に行う集学的治療を試みた進行神経芽腫 6 例の経験. 小児がん, 2003;40:383
- 75) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金金子班プロトコール検討委員会会議資料.
- 76) Saarién UM, Wikström S, Makipernä A, et al. In vivo purging of bone marrow in children with poor-risk neuroblastoma for marrow collection and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1996; 14: 2791-2802.
- 77) Grupp SA, Stern JW, Bunin N, et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. J Clin Oncol 2000; 18: 2567-2575.
- 78) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：神経芽腫群腫瘍—国際分類 INPC による—
- 79) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Schwartz GJ, Pediatr Clin North Am. 34:571-590. 1987

付表 5

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第 II 相臨床試験

中央診断と附随研究のための検体取り扱いマニュアル

第 1 版 平成 17 年 11 月 18 日

1. 本臨床試験における中央診断について

1-1. 中央診断の種類と時期

本臨床試験における中央診断は、以下の 3 つである。参加医療機関はそれぞれの中央診断のために、定められた時期に検体を送付する必要がある。

- (1) 中央病理診断 (症例発生～症例登録後 7 日以内に検体提出)
- (2) 分子生物学的診断 (症例発生～初回生検〔手術〕後、速やかに検体提出)
- (3) 中央効果判定 (プロトコール治療完了後 14 日以内に検体提出)

1-2. 中央診断に必要な検体のまとめ

上記の中央診断を行うために、それぞれ以下の検体を送付する必要がある。

(1) 中央病理診断

- ① 病理プレパラート (HE 標本 2 枚、未染色標本 10 枚)

(2) 分子生物学的診断 (*MYCN* コピー数、DNA ploidy)

- ① 凍結組織 5mm 角検体を 1 個 (可能なら 2 個) : -20℃
- ② 冷蔵組織 5mm 角検体を 1 個 : 4℃
- ③ 末梢血 (EDTA 血) 3～5 ml : 4℃ (または常温)

(3) 中央効果判定

- ① 病理プレパラート (摘出腫瘍の最大割面から切り出した HE 染色スライドのうち、代表的な部位を複数箇所 (可能であれば作成した HE 染色スライドすべて、および代表的な部位の未染色スライド 2 枚)。
- ② 最大割面の写真 (またはコピー) : スライド標本作製部位を明記のこと

2. 中央診断用検体の準備の手順

2-1. 中央病理診断用に提出する検体

(1) 病理組織標本（初回中央病理診断用）

医療機関は、症例登録後 7 日以内に、根拠となる病理診断が下された代表的な組織標本の HE 染色標本 2 枚、未染標本 10 枚（ホルマリン固定パラフィン切片、シランコートスライドガラス使用）を「中央病理診断用検体送付票（初回診断用）」と共に提出する。スライド標本には、登録施設名、患者イニシャルおよび検体送付番号を鉛筆で記載する。

- 注1) 複数回の生検を行っている症例では、最も診断的根拠が高いと考える検査時の標本、すなわち施設の登録根拠となった標本を送付する。
- 注2) 中央病理診断委員会が診断上必要と判断した場合は未染標本の追加提出を依頼する場合がある。
- 注3) 未染標本 10 枚の提出が困難な場合は、可能な枚数の未染標本を提出する。
- 注4) 未染標本がない場合には、登録施設で保管されている診断の根拠となった染色済み標本を提出する。
- 注5) 病理組織診断を行うための検体が提出されない場合は本試験への参加を不可とする。

(2) 病理組織標本（中央効果判定用）

医療機関は、遅延局所療法としての手術後 14 日以内に、摘出腫瘍の最大断面から切り出した HE 染色スライドのうち代表的な部位を複数箇所。可能であれば、作成した作成した HE 染色スライドすべて、および代表的な部位の未染色スライド各部位につき 2 枚（ホルマリン固定パラフィン切片、シランコートスライドガラス使用）、およびスライド標本作製部位を記入した断面の写真（又はコピー）を「中央病理診断用検体送付票（効果判定用）」と共に提出する。スライド標本および断面の写真（又はコピー）には、登録施設名、患者イニシャルおよび検体送付番号を鉛筆で記載する。

(3) 凍結検体（分子生物学的診断〔*MYCN*コピー数〕用）

以下の Snap freeze 法で作製した凍結検体を「分子生物学的診断用検体送付票」と共に提出する。検体のチューブ等に登録施設名、患者イニシャルおよび検体送付番号を記載する。

Snap freeze 法 2ml 程度のチューブに 5mm 角の腫瘍組織をいれ、液体窒素またはドライアイス・アセトンでそのまま凍結する。

- 注1) 採取された腫瘍組織が大きい場合は、複数個、提出する。
- 注2) 他の固形がんでは、OCT コンパウンド法が推奨されているが、本臨床試験ではオプションとする。
- 注3) 凍結検体が、分子生物学的診断事務局に到着するまで絶対に融解しないように十分な注意を払う必要がある。

(4) 冷蔵組織（分子生物学的診断〔DNA ploidy〕用）

推奨される冷蔵法 5mm 大の腫瘍組織を無菌的に 2ml 程度のチューブに入れ、しっかりと蓋をして密封したものを、即 4℃の冷蔵庫へ一時保管した後、「3. 検体送付の手順」に沿って速やかに検体輸送委託業者に連絡する。保管から輸送過程を通して 4℃を保つ前提下で、採取から 72 時間以内に分子生物学的診断事務局へ届けば許容範囲である。

注 1) 採取された腫瘍組織が大きい場合は、複数個、提出する。

注 2) **重要** 培養液を入れないこと。

「分子生物学的診断用検体送付票」と共に提出する。登録施設名、患者イニシャルおよび検体送付番号を、検体容器に記載する。

(5) 末梢血（分子生物学的診断〔DNA ploidy のコントロール〕用）

EDTA 血 3～5 ml を「分子生物学的診断用検体送付票」と共に提出する。登録施設名、患者イニシャルおよび検体送付番号を、検体容器に記載する。

2-2. 附随研究用に提出すべき検体

臨床試験に登録された患者検体のうち、別途「付表 6. 附随研究プロトコール」に基づいてインフォームドコンセントを取得した検体を使用する。通常は 2-1-(3)の診断用検体の余剰分を使用するので新たに送付する必要はない。上記凍結検体と別に新たに送付する場合には、検体容器には登録施設名と検体送付番号を記載すると共に、附随研究用である旨を「分子生物学的診断用検体送付票」の備考欄に明記して提出すること。

3. 検体の送付手順

3-1. 中央病理診断用検体

1-2-(1)および 1-2-(3) に記載した中央病理診断用検体は、全て、以下の中央病理診断事務局へ送付する。

中央病理診断事務局（中央病理診断用標本送付先） 秦 順一（はた じゅんいち） 国立成育医療センター 〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1 TEL：03-5494-8265（直）03-3416-0181（代表）内線 5010 FAX：03-3416-0336 Email： jhata@nch.go.jp 秘書：服部和子 hattori-k@ncchd.go.jp
--

送付手段としては、破損しないように嚴重に梱包の上、日本郵政公社のワンコイン小包「EXPACK500」等の手段を利用するのが便利である（p5を参照）。

3-2. 分子生物学的診断用検体および附随研究用検体

1-2-(2)に記載した分子生物学的診断用検体附随研究用検体および2-2に記載した附随研究用検体は、以下の分子生物学的診断事務局に送付する。

分子生物学的診断事務局 中川原 章（なかがわら あきら） 千葉県がんセンター研究所・ゲノムセンター 住所：〒260-0801 千葉県千葉市中央区仁戸名町666-2 電話：043-264-5431 FAX：043-265-4459 E-mail： akiranak@chiba-cc.jp

送付手段としては、以下の手順に従う。なお、参加施設内で既に確立した手順がある場合にはこの限りではない。

- 1) 株式会社近鉄ロジスティクス・システムズに電話連絡し、集荷場所、時刻、検体の種類、輸送条件（温度:1-2-(2)に記載）、送付先などを確認する。
連絡先電話：03-5293-1971
担当者：浜田 紀男（はまだ のりお）
- 2) 近鉄ロジスティクス・システムズの輸送担当者は、決められた時刻と集荷場所において検体を集荷し、中央病理診断事務局または分子生物学的診断事務局に検体を搬送する。

【参考】日本郵政公社【ワンコイン小包「EXPACK500」】

■ 投函方法

- ① 500円で専用の封筒を購入します。
- ② 宛先を記入し、封筒に荷物を入れます。
- ③ 投函します。
 - ・ポストへ投函
 - ・郵便局窓口へ提出
 - ・最寄りの郵便局に集荷をお願いする（無料）

入手方法

専用封筒は全国の郵便局、切手販売店などで販売されています。

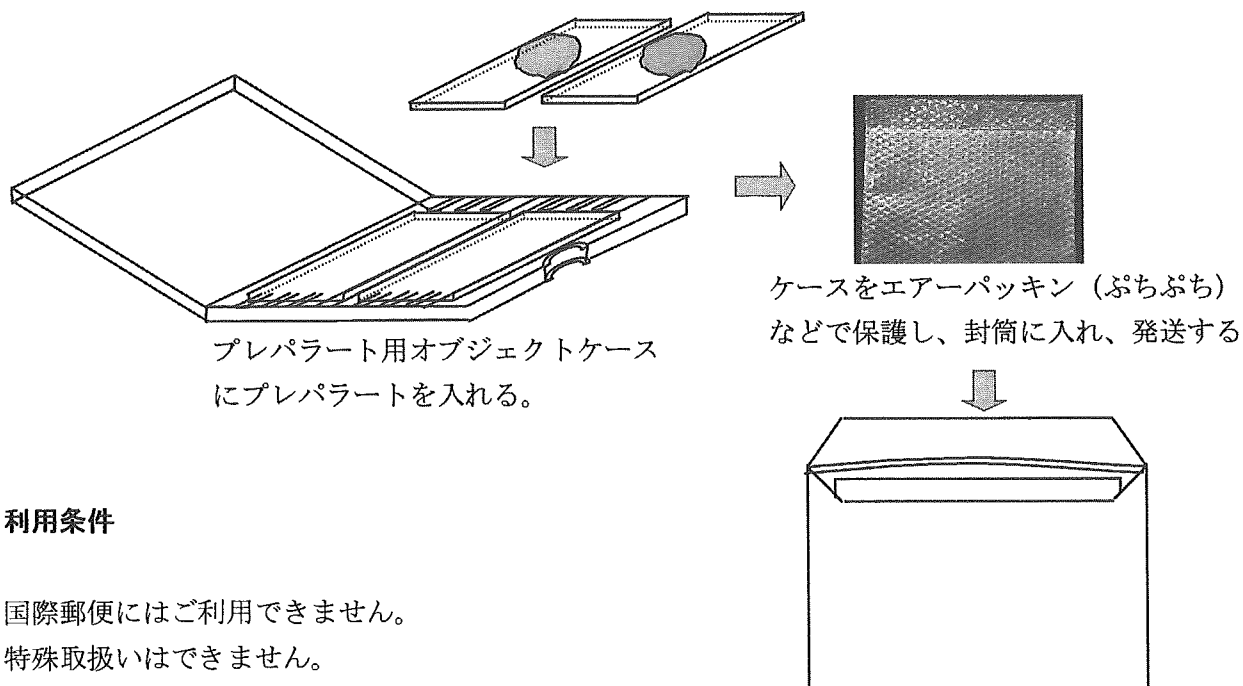
サイズ

248×340(mm)で厚紙仕様

■ 利用できる検体搬送

以下の利用条件を承諾した上で、プレパレートや病理ブロックの搬送にお勧めです。
ただし、利用条件にもあるように損害賠償はありませんのでご了解願います。

プレパレートの梱包



■ 利用条件

- ① 国際郵便にはご利用できません。
- ② 特殊取扱いはできません。
- ③ 配達証がはがれているものはお引き受け、交換できません。
- ④ 袋が著しく破れているもの、切削加工したものはお引き受けできません。
- ⑤ 封を補強するための粘着テープ等は、表面の料額印面その他の表示部にかからないようご注意ください。
- ⑥ 損害賠償はございませんので、次のようなものの送付はご遠慮下さい。ガラスや瀬戸物などのわれもの／精密機械などのこわれもの／なまもの・いきもの／芸術作品などの代替品の入手が困難なもの。
- ⑦ 次のものを入れて送付することはできません。信書／現金・貴金属等の貴重品／爆発物・毒劇物などの危険物。